

# NOVEL CORTICOID DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

Patent Number: JP61007291

Publication date: 1986-01-13

Inventor(s): NITSUTA KAZUMASA; others: 04

Applicant(s): MITSUBISHI KASEI KOGYO KK

Requested Patent: JP61007291

Application Number: JP19840127137 19840620

Priority Number(s):

IPC Classification: C07J5/00; A61K31/57; C07J7/00; C07J31/00

EC Classification:

Equivalents: JP1824647C, JP5033236B

## Abstract

**NEW MATERIAL:** The corticoid 17alpha-halogenated alkylcarboxylic acid derivative of formula I [A is group of formula II or III; Y is H or halogen; B is H, oxo, halogen or lower alkyl; Z is OH, halogen group of formula -SO<sub>2</sub>R<2> (R<2> is 1-10C alkyl or halogenated alkyl) or formula -OCOR<3> (R<3> is same as R<2>); R<1> is H or 1-10C alkyl; n is 0-3; X is halogen; D is H when the C1-C2 bond is single bond and is H or halogen when it is double bond].

**EXAMPLE:** 21-Chloro-17alpha- ( 4-chlorobutyryloxy ) -9alpha-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione.

**USE:** Local anti-inflammatory agent.

**PREPARATION:** The compound of formula I wherein Z is OH can be prepared by reacting the corticoid 17alpha, 21-diol derivative of formula IV with the orthoester of formula V, and hydrolyzing the resultant corticoid 17alpha, 21-orthoester derivative of formula VI.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

## ⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-7291

⑫ Int. Cl. 1

C 07 J 5/00  
A 61 K 31/57  
C 07 J 7/00

識別記号

A E H

庁内整理番号

7057-4C  
6664-4C  
7057-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)1月13日

※審査請求 未請求 発明の数 6 (全 14 頁)

⑭ 発明の名称 新規なコルチコイド誘導体およびその製法

⑮ 特願 昭59-127137

⑯ 出願 昭59(1984)6月20日

⑰ 発明者 新田 一誠 横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合研究所内

⑰ 発明者 丸山 章 横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合研究所内

⑰ 発明者 中尾 健一郎 横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合研究所内

⑰ 発明者 三宅 基義 横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合研究所内

⑰ 出願人 三菱化成工業株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

⑰ 代理人 弁理士 長谷川 一 外1名

最終頁に続く

## 明細書

(式中、R<sup>3</sup>は炭素数1～10のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表わす。)で示される基または下記式(III)

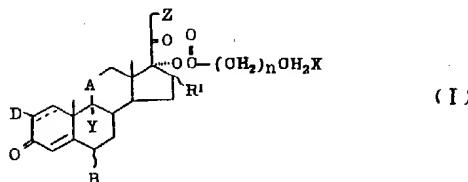
## 1 発明の名称

新規なコルチコイド誘導体およびその製法

-000R<sup>3</sup> (III)

## 2 特許請求の範囲

## (1) 下記一般式(I)：



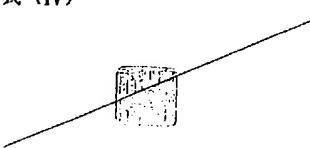
(式中、R<sup>3</sup>は炭素数1～10のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表わす。)で示される基を表わし；R<sup>1</sup>は水素原子またはα-位もしくはβ-位の炭素数1～10のアルキル基を表わし；nは0～3の整数を表わし；Xはハロゲン原子を表わし；O<sub>1</sub>、O<sub>2</sub>間の結合は一重結合または二重結合である；DはO<sub>1</sub>、O<sub>2</sub>間が一重結合のときは水素原子、二重結合のときは水素原子またはハロゲン原子を表わす。)で示されるコルチコイドノリα-ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体。

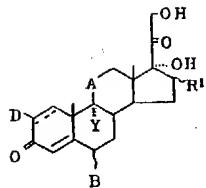
## (2) 下記一般式(IV)

[式中、AはHO-またはO-を表わし；Yは水素原子またはハロゲン原子を表わし；Bは水素原子、オキソ基あるいはα-位もしくはβ-位のハロゲン原子または低級アルキル基を表わし；Zは水酸基、ハロゲン原子、下記式(II)：

-OSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>

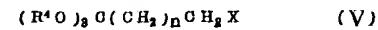
(II)





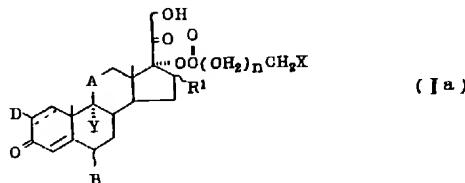
(IV)

(式中、Aは $\text{HO}-\text{C}$ または $\text{O}-\text{C}$ を表わし；Yは水素原子またはハロゲン原子を表わし；Bは水素原子、オキソ基あるいは $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位のハロゲン原子または低級アルキル基を表わし；R<sup>1</sup>は水素原子または $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位の炭素数1～10のアルキル基を表わし；C<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>間の結合は一重結合または二重結合であり；DはC<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>が一重結合のときは水素原子、二重結合のときは水素原子またはハロゲン原子を表わす。)で示されるコルチコイドノ $\alpha$ ,  $\beta$ -オルトエステル誘導体の製法。



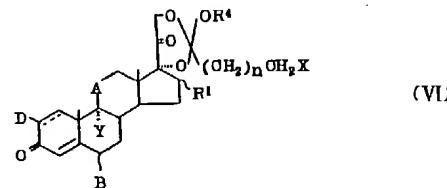
- 3 -

(式中、Aは $\text{HO}-\text{C}$ または $\text{O}-\text{C}$ を表わし；Yは水素原子またはハロゲン原子を表わし；Bは水素原子、オキソ基あるいは $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位のハロゲン原子または低級アルキル基を表わし；R<sup>1</sup>は水素原子または $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位の炭素数1～10のアルキル基を表わし；R<sup>4</sup>は低級アルキル基を表わし；nは0～3の整数を表わし；Xはハロゲン原子を表わし；O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>間の結合は一重結合または二重結合を表わし；DはO<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>間が一重結合のときは水素原子を表わし、二重結合のときは水素原子またはハロゲン原子を表わす。)で示されるコルチコイドノ $\alpha$ ,  $\beta$ -オルトエステル誘導体を加水分解することを特徴とする下記一般式(Ia)。



(Ia)

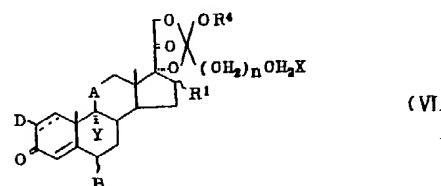
(式中、R<sup>4</sup>は低級アルキル基を表わし；nは0～3の整数を表わし；Xはハロゲン原子を表わす。)で示されるオルトエステルと反応させることを特徴とする下記一般式(VI)：



(式中、A, Y, B, D, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, nおよびXは一般式(IV)および(V)で定義したとおりである。)

で示されるコルチコイドノ $\alpha$ ,  $\beta$ -オルトエステル誘導体の製法。

(3) 下記一般式(VI)：

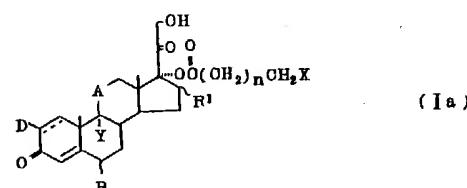


- 4 -

(式中、A, Y, B, D, R<sup>1</sup>, nおよびXは一般式(VI)で定義したとおりである。)

で示されるコルチコイドノ $\alpha$ -ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体の製法。

(4) 下記一般式(Ia)：

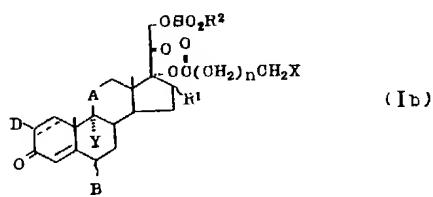


(式中、Aは $\text{HO}-\text{C}$ または $\text{O}-\text{C}$ を表わし；Yは水素原子またはハロゲン原子を表わし；Bは水素原子、オキソ基あるいは $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位のハロゲン原子または低級アルキル基を表わし；R<sup>1</sup>は水素原子または $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位の炭素数1～10のアルキル基を表わし；nは0～3の整数を表わし；Xはハロゲン原子を表わし；O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>間の結合は一重結合または二重結合であり；DはO<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>間が一重結合のときは水素原子を表わし、二重結合のときは水素原子またはハロゲン原子を表わす。)

重結合のとき水素原子を表わし、二重結合のとき水素原子またはハロゲン原子を表わす。) で示される化合物を、下記一般式 (IIa) または (IIb) :



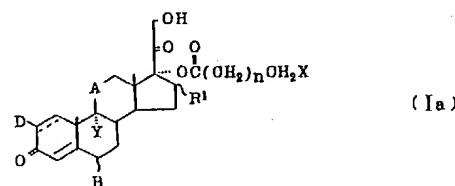
(式中、R<sup>2</sup>は炭素数1～10のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表わし、X<sup>1</sup>はハロゲン原子を表わす。)で示されるスルホン酸誘導体と反応させることを特徴とする下記一般式(Ib)：



(式中 A, Y, B, R<sup>1</sup>, D, n, X および R<sup>2</sup> は一般式 (Ia)、(IIa) および (IIb) で定義した)

とおりである。)で示されるコルチコイド  
17α-ハロゲン化アルキルカルボン酸エス  
テル誘導体の製法。

(5) 下記一般式 (Ia) :



(式中、Aは  $\text{HO}$  または  $\text{O}'$  を表わし；Yは水素原子またはハロゲン原子を表わし；Bは水素原子。オキソ基あるいは $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位のハロゲン原子または低級アルキル基を表わし；R'は水素原子または $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位の炭素数1～10のアルキル基を表わし；nは0～3の整数を表わし；Xはハロゲン原子を表わし；O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>間の結合は一重結合または二重結合であり；DはO<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>間が一重結合のとき水素原子を表わし。二重結合の

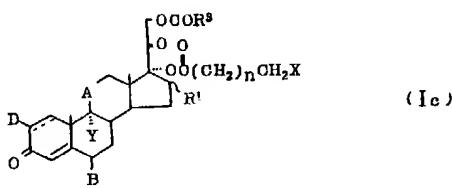
- 7 -

- 8 -

とき水素原子またはハロゲン原子を表わす。) で示される化合物を。下記一般式 (IIIa) または (IIIb) :



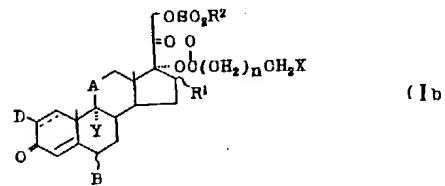
(式中、R<sup>3</sup>は炭素数1～10のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表わし、X<sup>1</sup>はハロゲン原子を表わす。)で示されるカルボン酸誘導体と反応させることを特徴とする下記一般式(I<sub>0</sub>)：



(式中 A, Y, B, R<sup>1</sup>, D, n, X および R<sup>2</sup> は一般式 (Ia), (IIIa) および (IIIb) で定義したとおりである。) で示されるコルチコイド

# 1,2-アーハロゲン化アルキルカルボン酸エヌテル誘導体の製法。

(6) 下記一般式 (Ib) :



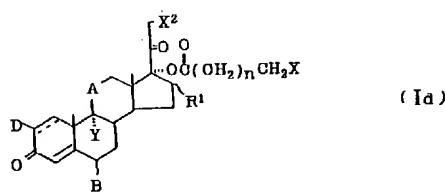
(式中、Aは $\text{HO}'$ または $\text{O}'\text{C}'\text{H}'$ を表わし；Yは水素原子またはハロゲン原子を表わし；Bは水素原子。オキソ基あるいは $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位のハロゲン原子または低級アルキル基を表わし；R<sub>1</sub>は水素原子または $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位の炭素数1～10のアルキル基を表わし；nは0～3の整数を表わし；Xはハロゲン原子を表わし；R<sub>2</sub>は炭素数1～10のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表わし、O<sub>1</sub>、O<sub>2</sub>間の結合は一重結合または二重結合であり；DはO<sub>1</sub>、O<sub>2</sub>が一重結合のとき水素

- 8 -

—717—

- 10 -

原子を表わし、二重結合のとき水素原子またはハロゲン原子を表わす。)で示される化合物をハロゲンイオンを放出する試薬と反応させることを特徴とする下記一般式(Ia)：



(式中、A、Y、B、R<sup>1</sup>、D、nおよびXは一般式(Ib)で定義したとおりであり、X<sup>2</sup>はハロゲン原子を表わす。)で示されるコルチコイドノ $\alpha$ -ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体の製法。

### 3 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

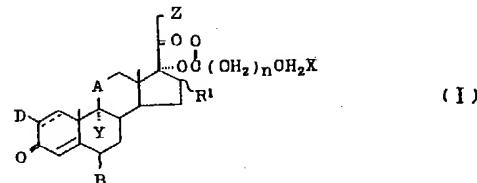
本発明は新規なコルチコイド誘導体およびその製法に関する。

本発明に係るコルチコイドノ $\alpha$ -ハロゲン

化アルキルカルボン酸エステル誘導体は、全身性抗炎症作用に比べ局所抗炎症作用が強く、急性・慢性湿疹、脂漏性湿疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾燥などの疾患の治療に有用である。また、該化合物は、局所の抗炎症活性が極めて強い上に全身性副作用の指標である胸腺萎縮作用が極めて弱いという特徴を有し、安全性の高い皮膚炎症の治療薬として有用である。

#### (発明の要旨)

本発明の要旨は、下記一般式(I)：



(式中、Aは $\text{HO}^{\text{H}}\text{O}'$ または $\text{O}^{\text{H}}\text{O}'$ を表わし；Yは水素原子またはハロゲン原子を表わし；Bは水素原子、オキソ基あるいは $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位のハロゲン原子または低級アルキル基を表

- 11 -

わし；Zは水酸基、ハロゲン原子。下記式(II)：



(式中、R<sup>2</sup>は炭素数1～10のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表わす。)で示される基または下記式(III)



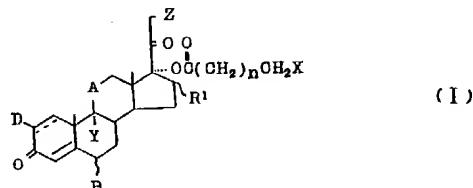
(式中、R<sup>3</sup>は炭素数1～10のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表わす。)で示される基を表わし；R<sup>1</sup>は水素原子または $\alpha$ -位もしくは $\beta$ -位の炭素数1～10のアルキル基を表わし；nは0～3の整数を表わし；Xはハロゲン原子を表わし；C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>間の結合は一重結合または二重結合であり；DはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>間が一重結合のときは水素原子、二重結合のときは水素原子またはハロゲン原子を表わす。)

で示されるコルチコイドノ $\alpha$ -ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体およびその製法に存する。

- 12 -

#### (発明の構成)

本発明を詳細に説明すると、本発明のコルチコイドノ $\alpha$ -ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体は、下記一般式(I)で示される。



上記式中、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>間の結合は一重結合または二重結合であり、Aは $\text{HO}^{\text{H}}\text{O}'$ または $\text{O}^{\text{H}}\text{O}'$ を表わし、DはC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>間が一重結合のとき水素原子を表わし、二重結合のとき水素原子またはハロゲン原子を表わす。Yは水素原子または、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選ばれるハロゲン原子を表わすが、特に、フッ素および塩素原子が好ましい。

Bは、水素原子、オキソ基あるいは $\alpha$ -位も

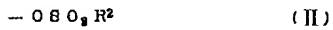
- 13 -

-718-

- 14 -

しくは  $\alpha$  位のハロゲン原子または低級アルキル基を表わすが、特に水素原子およびオキソ基が好ましい。

乙は水酸基；フツ堿、塩堿、臭堿およびヨウ素から選ばれるハロゲン原子；次式(II)：



(式中、R<sup>2</sup>は炭素数1～10のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表わす。)で示される基または次式(III)：



(式中、R<sup>2</sup>は炭素数1～10のアルキル基またはハロゲン化アルキル基を表わす。)で示される基を表わすが、特にハロゲン原子が好ましい。R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ペンチル等の炭素数1～10のアルキル基およびトリフルオロメチル、フルオロメチル、クロロメチル、クロロエチル、クロロブロピル等の炭素数1～10のハロゲン化アルキ

基  
ルが上げられる。

則は水素原子またはメチル、エチル、プロピル、ブチル等の炭素数1～10のアルキル基を示し、 $\alpha$ -位および $\beta$ -位のいずれでもよく、特に $\alpha$ -メチル基および $\beta$ -メチル基が好ましい。

ロは0～3の整数を表わし、Xは、フツ累、  
塙累、奥累およびヨウ累から選ばれるハロゲン  
原子を表わすが、特に塙累原子が好ましい。

本発明に係るコルチコイドノ $\alpha$ -ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体の具体例としては、たとえば $\alpha$ -クロロ- $\alpha$ - $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)- $\alpha$ -フルオロ- $\alpha$ - $\beta$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、 $\alpha$ -クロロ- $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)- $\alpha$ -フルオロ- $\alpha$ - $\beta$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン、 $\alpha$ -クロロ- $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)- $\alpha$ -フルオロ- $\alpha$ -

- 15 -

- 18 -

$\beta$ -ヒドロキシ-1,6 $\alpha$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン、21-クロロ-17 $\alpha$ -クロロアセトキシ-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1,6 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン、21-クロロ-17 $\alpha$ -(3-クロロプロピオニルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1,6 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン、21-クロロ-17 $\alpha$ -(5-クロロバレリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1,6 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン、21-クロロ-17 $\alpha$ -クロロアセトキシ-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1,6 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン、21-クロロ-17 $\alpha$ -(4-プロモブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1,6 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン、17 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1,6 $\beta$

メチル-2-メタンスルホニルオキシ-ブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、17 $\alpha$ - $\beta$ - $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ 、21-ジオール-16 $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、17 $\alpha$ - $\beta$ - $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチル-21-プロピオニルオキシブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、17 $\alpha$ - $\beta$ - $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチル-21-メタンスルホニルオキシブレグナ-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン、17 $\alpha$ - $\beta$ - $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ 、21-ジヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン、17 $\alpha$ - $\beta$ - $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチル-21-プロピオニルオキシブレグナ-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン、17 $\alpha$ -クロロア

セトキシ-9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチル-21-メタンスルホニルオキシブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン。17 $\alpha$ -クロロアセトキシ-9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ 、21-ジヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン。17 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ 、21-ジヒドロキシ-16 $\alpha$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン。9 $\alpha$ 、21-ジクロロー-17 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン。17 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ 、21-ジフルオロー-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン。17 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-11 $\beta$ 、21-ジヒドロキシブレグン-4-エン-3,20-ジオン。17 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-ブロビオニルオ

- 19 -

クロロバレリルオキシ) - 9  $\alpha$ -フルオロー  
1,1  $\beta$ -ヒドロキシ-16  $\beta$ -メチルブレグナ  
- 1,4-ジエン-3,20-ジオン、21-クロ  
ロ-17  $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-  
9  $\alpha$ -フルオロー-11  $\beta$ -ヒドロキシ-16  $\beta$   
-メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジ  
オン、17  $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-  
- 9  $\alpha$ , 21-ジフルオロー-11  $\beta$ -ヒドロキ  
シ-16  $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエン-  
3,20-ジオン、21-クロロー-17  $\alpha$ -クロ  
ロアセトキシ-9  $\alpha$ -フルオロー-11  $\beta$ -ヒド  
ロキシ-16  $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエ  
ン-3,6,20-トリオン、21-クロロー-17  $\alpha$   
-(3-クロロプロピオニルオキシ)-9  $\alpha$ -  
フルオロー-11  $\beta$ -ヒドロキシ-16  $\beta$ -メチ  
ルブレグナ-1,4-ジエン-3,6,20-トリオ  
ン、21-クロロー-17  $\alpha$ -(4-クロロブチ  
リルオキシ)-9  $\alpha$ -フルオロー-11  $\beta$ -ヒド  
ロキシ-16  $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエ  
ン-3,6,20-トリオン、21-クロロー-17  $\alpha$

シブレグン-4-エン-3,20-ジオン。  
 17α-クロロアセトキシ-11β,21-ジヒドロキシブレグン-4-エン-3,20-ジオン、17α-(3-クロロプロピオニルオキシ)-11β,21-ジヒドロキシブレグン-4-エン-3,20-ジオン、17α-(3-クロロプロピオニルオキシ)-11β,21-ジヒドロキシブレグン-4-エン-3,20-ジオン、21-クロロ-17α-(3-クロロプロピオニルオキシ)-9α-フルオロー-11β-ヒドロキシ-16β-メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン等が挙げられ21-クロロ-17α-クロロアセトキシ-9α-フルオロー-11β-ヒドロキシ-16β-メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン、21-クロロ-17α-(3-クロロプロピオニルオキシ)-9α-フルオロー-11β-ヒドロキシ-16β-メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、21-クロロ-17α-(4-クロロプロチリルオキシ)-9α-フルオロー-11β-ヒドロキシ-16β-メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン、21-クロロ-17α-(5

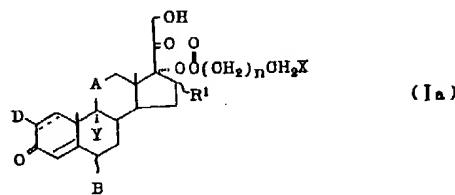
- 20 -

—(5-クロロバレリルオキシ)—9-アルコール  
オロ-11-β-ヒドロキシ-16-β-メチルブ  
レグナ-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン等  
の21位ハロゲン化鈣導体は局所抗炎症活性が  
極めて高いので特に好ましい。

つぎに本発明化合物の製法について述べるが、一般式(I)における $\alpha$ を4つの場合に分けて説明する。

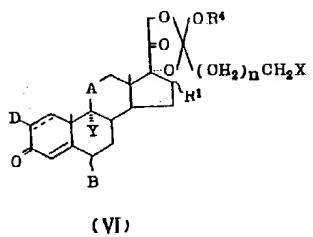
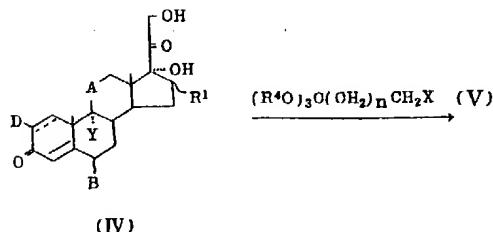
(A)  $Z$  が水酸基の場合、すなわち、下記一般式

( Ia ) :



(式中、A、Y、B、D、R<sup>1</sup>、nおよびXは一般式(I)で定義したところである。)で示されるコルチコイド/7 $\alpha$ -ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体は、下記反応

式に示すとおり、 $\alpha$ - $\alpha$ 、 $\beta$ -ジオール誘導体(IV)を酸性条件下でオルトエステル(V)と反応させて $\alpha$ - $\alpha$ 、 $\beta$ -オルトエステル(VI)を得、これを酸性条件下で加水分解することにより製造される。



(式中、A、B、D、Y、R<sup>1</sup>、nおよびXは一般式(I)で定義したとおりであり。R<sup>4</sup>は低

- 23 -

酸等の有機スルホン酸、塩酸および硫酸等の無機酸等が使用される。しかし、この場合に、所望の $\alpha$ -ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル以外に副生物として $\alpha$ -エステルが生成する。そこで $\alpha$ -エステルの副生を抑制するため、酢酸、プロピオン酸などの有機カルボン酸に加えて酢酸ナトリウム、プロピオン酸カリウムなどの有機酸のアルカリ金属塩を加えて反応液のpHを5~6にするか、あるいは塩化アルミニウム、塩化亜鉛などのルイス酸が使用されるが、ルイス酸が好ましい。

ルイス酸を用いる場合、溶媒として、含水アルコールあるいは含水テトラヒドロラン、含水ジオキサンなどの含水環状エーテルが使用され、好適には、含水アルコールが使用される。また、更に溶解度を高めるため酢酸エチルなどを加えてもよい。使用するアルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどが挙げられる。ア

ルキル基を表わす。)

該オルトエステル(V)としては、たとえば、オルトクロロ酢酸トリメチル、オルトヨークロロプロピオン酸トリメチル、オルトヨークロロ酷酸トリメチル、オルトヨークロロ吉草酸トリメチル、オルトヨークロロ酷酸トリエチルなどが挙げられる。使用量は $\alpha$ - $\alpha$ 、 $\beta$ -ジオール誘導体(IV)1モルに対して1~3モルである。

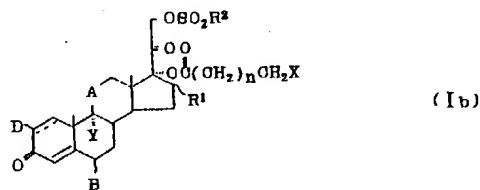
上記 $\alpha$ - $\alpha$ 、 $\beta$ -オルトエステル(VI)を得る反応は無溶媒もしくは、ベンゼン、ジオキサン、テトラヒドロラン、塩化メチレン、酢酸エチル等の溶媒中で行われる。酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、ビリジンヒドロクロリド、硫酸等が使用される。通常、反応温度は0~60°C、反応時間は、10分~5時間程度である。

加水分解反応では、通常、酢酸、プロピオニ酸および吉草酸等の有機カルボン酸、p-トルエンスルホン酸およびベンゼンスルホン

- 24 -

ルコール類に含まれる水の量は、通常0.5~4.0重畳%であり、反応温度は0~50°C、反応時間は0.5~5時間程度である。

(B) Zが $-SO_2R^2$ の場合、すなわち、下記一般式(Ib)：



(式中、A、Y、B、D、R<sup>1</sup>、n、XおよびR<sup>2</sup>は、一般式(I)および(II)で定義したとおりである。)で示される $\alpha$ -スルホン酸エステル誘導体は、(A)で得られた $\alpha$ -ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体(Ia)IV、下記一般式(IIa)または(IIb)：



- 25 -

-721-

- 26 -

(式中、R<sup>2</sup>は一般式(I)で定義したとおりであり、X<sup>1</sup>はハロゲン原子を表わす。)で示されるスルホン酸無水物またはスルホン酸ハライドを反応させることにより製造される。

該スルホン酸誘導体としては、たとえば、メタニスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、無水トリフルオロメタンスルホン酸などが挙げられ、使用量は、1/2 α-ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体(Ia)に対して1~3モルである。

溶媒としては、ビリジンなどの芳香族アミン類またはトリエチルアミンなどの三級アルキルアミン類が使用されるが、その際、塩化メチレン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などで稀釈してもよい。

反応温度は-40~40°Cであり、反応時間は5分から3時間程度である。

(C) Zが<sup>-OCOR<sup>3</sup></sup>の場合。すなわち、下記一般式(Ic)：

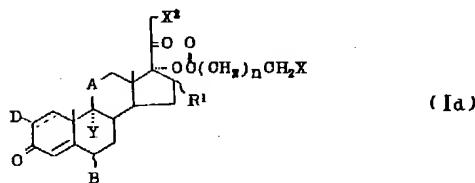
- 27 -

リド、シクロプロパンカルボン酸クロリドなどが挙げられ、使用量は、1/2 α-ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体(Ia)1モルに対して1~3モルである。

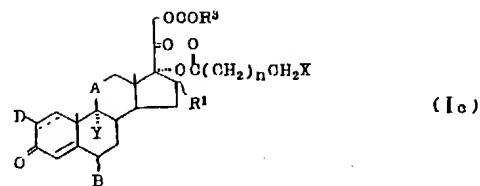
溶媒としては、ビリジンなどの芳香族アミン類またはトリエチルアミンなどの三級アルキルアミン類が使用されるが、その際、塩化メチレン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などで稀釈してもよい。

反応温度は-40~50°Cであり、反応時間は、10分~3時間程度である。

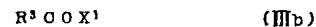
(D) Zがハロゲン原子の場合、すなわち、下記一般式(Ia)：



(式中 A、Y、B、D、n、X および R<sup>1</sup>は一



(式中、A、Y、B、D、R<sup>1</sup>、n、X および R<sup>2</sup>は一般式(I)および(III)で定義したとおりである。)で示される2-カルボン酸エステル誘導体は、(A)で得られた1/2 α-ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体(Ia)に下記一般式(IIIa)または(IIIb)：



(式中、R<sup>3</sup>は一般式(III)で定義したとおりであり、X<sup>1</sup>はハロゲン原子を表わす。)で示されるカルボン酸無水物またはカルボン酸ハライドを反応させることにより製造される。

該カルボン酸誘導体としては、たとえば、無水酢酸、無水プロピオン酸、ブチリルクロ

- 28 -

般式(I)で定義したとおりであり、X<sup>1</sup>はハロゲン原子を表わす。)で示される2-ハロゲン化コルチコイドは、上記(B)に記載した方法に従つて製造される2-スルホン酸エステル誘導体(Ib)にハロゲンイオンを放出する試剤を反応させることによつて製造される。

該ハロゲンイオン放出剤としては、たとえば塩化リチウム、臭化リチウム、沃化リチウム、塩化カリウムなどが挙げられる。使用量は2-スルホン酸エステル誘導体(Ib)1モルに対し、1~8モルである。

反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性溶媒中、0~100°Cで行い、反応時間は0.5~20時間程度である。

(A)~(D)の方法で得られるコルチコイド1/2 α-ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体(I)は、再結晶等により精製することができる。

(発明の効果)

- 29 -

-722-

- 30 -

本発明のコルチコイドノ $\alpha$ -ハロゲン化アルキルカルボン酸エステル誘導体(I)は後述するところ局所抗炎症作用が強く、かつ全身性副作用が弱い抗炎症剤、特に局所抗炎症剤として極めて有用である。

## (実施例)

以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、これらの実施例に限定されるものではない。

実施例1 1 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ , 21-ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン 9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ , 1 $\alpha$ , 21-トリヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン 1.0 g にテトラヒドロフラン 1.2 ml、ピートルエンスルホン酸 0.02 g およびオルト4-クロロフェノルトリメチル 1.17 g を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。

得られた反応液を重曹を含む氷水中に注ぎ、

- 31 -

ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン 1.16 g を得た。融点 165-168 °C

実施例2 21-クロロー-1 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン

実施例1 で得た 1 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ , 21-ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン 1.65 g に塩化メチレン 3.00 ml およびトリエチルアミン 3.47 ml を加え、氷冷下、更にメタンスルホニルクロライド 3.86 ml を滴下して、45 分間攪拌した。

反応液を塩酸を含んだ氷水中に注ぎ、塩化メチレン層をよく洗浄し、分液する。有機層を更に炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥する。

溶媒を留去して、1.648 g の 1 $\alpha$ -(4-

酢酸エチルで抽出し、水洗後乾燥する。溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィ(ベンゼン:酢酸エチル = 4:1)により精製し、9 $\alpha$ -フルオロー-16 $\beta$ -メチル-1,4-ブレグナジエン-11 $\beta$ , 1 $\alpha$ , 21-トリオール-3,20-ジオン 1.7 g を得た。融点 130-135 °C (分解) 9 $\alpha$ -フルオロー-16 $\beta$ -メチル-1,4-ブレグナジエン-11 $\beta$ , 1 $\alpha$ , 21-トリオール-3,20-ジオン 1.7 g, 21-メチルオルト4-クロロブチレート 1.2 g にメタノール 5.0 ml、酢酸エチル 1.0 ml および 0.28 % 塩化アルミニウム水溶液 2.1 ml を加え、室温で 3 時間反応させて一晩放置した。

反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、乾燥した。溶媒を留去して得られた 1.35 g の無定形固体を酢酸エチル-エキサンで晶析し、1 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ , 21-ジ

- 32 -

ークロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-メタンスルホニルオキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオンを無定形固体として得た。

1 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-メタンスルホニルオキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン 1.648 g にジメチルホルムアミド 1.0 ml および塩化リチウム 7.04 g を加え、9.0 °C で 5 時間攪拌した。

反応液を冷却後、酢酸エチル 5.0 ml を加え、水でよく洗浄し、乾燥する。溶媒を留去して得られた 1.389 g の粗結晶をメタノールから再結晶<sup>して</sup>を洗浄し、21-クロロー-1 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9 $\alpha$ -フルオロー-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン 1.87 g を得た。

融点 195-197 °C

実施例3 1 $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキ

- 33 -

-723-

- 34 -

シ) - 9  $\alpha$ -フルオロー / /  $\beta$ -ヒドロキシ-16  $\beta$ -メチル-21-プロピオニルオキシブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン

実施例1で得た17  $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9  $\alpha$ -フルオロー / /  $\beta$ -ヒドロキシ-16  $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,20-ジオン0.78gに塩化メチレン10mlおよびトリエチルアミン0.59mlを加え。氷冷下更にプロピオニ酸クロリド0.2mlを加え。10分後室温に戻し。更に4時間攪拌した。

反応液に塩化メチレン40mlを加え。2N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し乾燥する。

溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィ(ベンゼン:酢酸エチル=4:1)で精製し、0.49gの17  $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9  $\alpha$ -フルオロー / /  $\beta$ -ヒドロキシ-16  $\beta$ -メチル-21-プロピオニルオキシブレグナー-1,4-ジエン-

3,20-ジオンを無定形固体として得た。

実施例4 21-クロロー / 9  $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9  $\alpha$ -フルオロー / /  $\beta$ -ヒドロキシ-16  $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン

9  $\alpha$ -フルオロー / /  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-トリヒドロキシ-16  $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン0.68gにテトラヒドロフラン15ml、p-トルエンスルホン酸0.04gおよびオルト4-クロロ酢酸トリメチル0.92gを加え。室温で1.5時間攪拌した。

得られた反応液を重曹を含んだ氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥する。

溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィ(ベンゼン:酢酸エチル=4:1)で精製し、9  $\alpha$ -フルオロー / 6  $\beta$ -メチル-1,4-ブレグナジエン-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-トリオール-3,6,20-トリオール17  $\alpha$ , 21-メチルオルト4-クロロブチレート0.48gにメタノール30ml、酢酸エチル4ml、および0.28g-塩化アルミニウム水溶液0.8mlを加え。室温で5時間攪拌した。

21-メチルオルト4-クロロブチレート0.48gを得た。融点156~166°(分解)

9  $\alpha$ -フルオロー / 6  $\beta$ -メチル-1,4-ブレグナジエン-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-トリオール-3,6,20-トリオール17  $\alpha$ , 21-メチルオルト4-クロロブチレート0.48gにメタノール30ml、酢酸エチル4ml、および0.28g-塩化アルミニウム水溶液0.8mlを加え。室温で5時間攪拌した。

反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥する。

溶媒を留去すると17  $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9  $\alpha$ -フルオロー / /  $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-16  $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン0.48gを得た。融点196~200°C

17  $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9  $\alpha$ -フルオロー / /  $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-16  $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン0.48gに塩化メチレン20

- 36 -

mlおよびトリエチルアミン0.36mlを加え。氷冷下更にメタンスルホン酸クロライド0.095mlを加えた。反応液は室温で30分攪拌した後、2N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、乾燥する。

溶媒を留去すると0.52gの17  $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9  $\alpha$ -フルオロー / /  $\beta$ -ヒドロキシ-21-メタンスルホニルオキシ-16  $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-トリオンを無定形固体として得た。

17  $\alpha$ -(4-クロロブチリルオキシ)-9  $\alpha$ -フルオロー / /  $\beta$ -ヒドロキシ-21-メタンスルホニルオキシ-16  $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-トリオン0.52gにジメチルホルムアミド8mlおよび塩化リチウム0.28gを加え80°Cで7時間攪拌した。

減圧下溶媒を留去し、塩化メチレンを加え、水でよく洗浄後、乾燥する。

塩化メチレンを留去すると0.46gの残渣が

得られ。これをシリカゲルを用いたクロマトグラフィ(ベンゼン:酢酸エチル=4:1)により精製して $\alpha$ -クロロ- $\alpha$ -タフタ- $\alpha$ -クロロブチリルオキシ)- $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-トリオノン0.32gを得た。酢酸エチル- $\alpha$ -ヘキサンより再結晶する。

融点 220-224°(分解)

実施例5 21-クロロ- $\alpha$ - $\alpha$ -クロロブチリルオキシ)- $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-ジオン

$\alpha$ -フルオロ- $\beta$ ,  $\alpha$ , 21-トリヒドロキシ- $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-ジオン1.4gにテトラヒドロフラン1.5ml、p-トルエンスルホン酸0.03gおよびオルト $\alpha$ -クロロブチル酸トリメチル1.3gを加え、室温で2時間反応後、一晩放置した。

反応液を重曹を含む氷水に注ぎ、酢酸エチル

で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥する。

溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィ(ベンゼン:酢酸エチル=4:1)により精製し、 $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ ,  $\alpha$ , 21-トリオル-3,6,20-ジオン $\alpha$ , 21-メチルオルト $\alpha$ -クロロブチレート1.43gを結晶として得た。

$\alpha$ -フルオロ- $\beta$ ,  $\alpha$ , 21-トリオル-3,6,20-ジオン $\alpha$ , 21-メチルオルト $\alpha$ -クロロブチレート1.43gにメタノール60ml、酢酸エチル1.5mlおよび0.28%塩化アルミニウム水溶液3.4mlを加え室温で2.5時間、更に40°Cで1時間攪拌した。

反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥後、溶媒を留去すると、1.47gの $\alpha$ - $\alpha$ - $\alpha$ -クロロブチリルオキシ)- $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ , 21-ジヒドロキシ- $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-ジオンを得た。

- 39 -

3,6-ジオンが無定形固体として得られた。

$\alpha$ - $\alpha$ - $\alpha$ -クロロブチリルオキシ)- $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ , 21-ジヒドロキシ- $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-ジオン1.47gに塩化メチレン20mlおよびトリエチルアミン1.12mlを加え、冰冷下更にメタンスルホニルクロリド0.30mlを加えた。室温で2時間攪拌後、一晩放置し、反応液を1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後乾燥した。

溶媒を留去すると1.63gの $\alpha$ - $\alpha$ - $\alpha$ -クロロブチリルオキシ)- $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ -ヒドロキシ-21-メタンスルホニルオキシ- $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-ジオンが無定形固体として得られた。

$\alpha$ - $\alpha$ - $\alpha$ -クロロブチリルオキシ)- $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ -ヒドロキシ-21-メタンスルホニルオキシ- $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-ジオン1.63g

- 40 -

にジメチルホルムアミド30ml、塩化リチウム0.88gを加え80°Cで25時間攪拌した。

反応後、減圧下溶媒を留去し、塩化メチレンを加え、水でよく洗浄後乾燥する。塩化メチレンを留去すると1.39gの残渣が得られ、これをシリカゲルを用いたクロマトグラフィ(ベンゼン:酢酸エチル=4:1)で精製し、21-クロロ- $\alpha$ - $\alpha$ - $\alpha$ -クロロブチリルオキシ)- $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-ジオン0.90gを得た。酢酸エチル- $\alpha$ -ヘキサンで再結晶する。融点240-244°C(分解)

実施例6 21-クロロ- $\alpha$ - $\alpha$ -クロロアセトキシ- $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-ジオン $\alpha$ -フルオロ- $\beta$ ,  $\alpha$ , 21-トリヒドロキシ- $\beta$ -メチルブレグナー-1,4-ジエン-3,6,20-ジオン3.0gにテトラヒドロフラン10ml、p-トルエンスルホン酸0.1

- 41 -

-725-

- 42 -

g およびオルトクロロ酢酸トリメチル 3.4 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥する。

溶媒を留去して得た残渣はシリカゲルを用いたクロマトグラフィ(ベンゼン:酢酸エチル=4:1)により反応原料を除き、9 $\alpha$ -フルオロ-1 $\beta$ -メチル-1,4-ブレグナジエン-1 $\beta$ , 1 $\gamma$  $\alpha$ , 21-トリオール-3,20-ジオン/9 $\alpha$ , 21-メチルオルトクロロアセテート 3.28 g を得た。

9 $\alpha$ -フルオロ-1 $\beta$ -メチル-1,4-ブレグナジエン-1 $\beta$ , 1 $\gamma$  $\alpha$ , 21-トリオール-3,20-ジオン/9 $\alpha$ , 21-メチルオルトクロロアセテート 3.28 g に酢酸エチル 20 ml, エタノール 40 ml および 0.28% 塩化アルミニウム水溶液 6 ml を加え室温で 18 時間攪拌した。

反応液に塩化メチレン 200 ml を加え、炭酸

- 43 -

- 1 $\beta$ -ヒドロキシ-21-メタンスルホニル-1 $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン 1.53 g にジメチルホルムアミド 1.5 ml および塩化リチウム 0.59 g を加え、90°C で 3 時間攪拌した。

反応液を冷却した後酢酸エチルを加え、水でよく有機層を洗浄し、更に飽和食塩水で洗浄後乾燥する。

溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィ(ベンゼン:酢酸エチル=7.5:1)で精製し、21-クロロ-1 $\beta$ -オルトクロロアセトキシ-9 $\alpha$ -フルオロ-1 $\beta$ -ヒドロキシ-1 $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン 0.60 g を得た。

融点 207~210°(分解)

試験例

<方法>

本発明の化合物の薬理作用を明らかにするために、局所性抗炎症試験および全身性副作用の指標である胸腺萎縮作用試験を下記の手順に従

水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で塩化メチレン層を洗浄し、乾燥する。

溶媒を留去すると 1 $\beta$ -オルトクロロアセトキシ-9 $\alpha$ -フルオロ-1 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1 $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオンが得られ、これに塩化メチレン 30 ml およびトリエチルアミン 5.3 ml を加え、更に氷冷下メタンスルホニルクロライド 0.59 ml を加え、1 時間攪拌した。

反応液を塩酸を含んだ氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、乾燥する。

溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィ(ベンゼン:酢酸エチル=5:1)で精製し、1.53 g の 1 $\beta$ -オルトクロロアセトキシ-9 $\alpha$ -フルオロ-1 $\beta$ -ヒドロキシ-21-メタンスルホニル-1 $\beta$ -メチルブレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオンを無定形固体として得た。

1 $\beta$ -オルトクロロアセトキシ-9 $\alpha$ -フルオロ

- 44 -

つて行つた。

#### 1) 局所抗炎症試験

体重 15~20 g の雄性 ddY 系マウスを無作為に 10 匹ずつの群にわける。

蒸留水に塩化ナトリウム 0.9%、Tween 80 0.4%、カルボキシメチルセルロース 0.5%、ベンジルアルコール 0.9% を溶解もしくは顕渦させた液を懸濁溶媒として使用する。

被試験化合物を懸濁溶媒: ピリジン: ジエチルエーテル=1:4:5 の混合液に所定濃度溶解し、等量の 10% クロトン油含有ジエチルエーテルと混和し、これを塗布液とする。

市販の厚さ 5 mm のフェルトを 2 枚 × 7 枚片に切り、瞬間接着剤を用いリンクピンセットに付着させる。このフェルトを塗布液に浸し、無麻酔下でマウス右耳に一定圧力でこすりつけ塗布する。左耳は無処置とする。5 時間後マウスを殺し、左右耳を切断して重量を測定する。浮腫率として、右耳重量の左耳に対する

- 45 -

-726-

- 45 -

る増加率(%)を算出する。被試験化合物の作用を、対照群で得られた値と比較して浮腫抑制率として表わす。

## 2) 胸腺萎縮作用試験

体重120～150gの雄性ウイスター系ラットを無作為に8匹ずつの群にわける。

被試験化合物をクロトン油：純油：エタノール=1:89:10の液に所定濃度溶解し、これを注入液とする。

エーテルを吸入させてラットを麻酔し、細い注射針を用い、ラットの背部皮下組織内に空気20mlを注入して卵形の空気囊をつくる。ただちに上記薬物溶液0.5mlを空気囊内へ投与する。麻酔から覚めたラットに飼料、水を自由摂取させて飼育する。8日後、ラットを放血致死させ、解剖して胸腺を摘出し、その湿重量を測定する。被試験化合物の作用を、対照群で得られた値と比較して胸腺萎縮率として表わす。

## ＜結果＞

- 47 -

上記表より明らかのように、本発明化合物の抗炎症活性は、ベタメタゾンノル、2ノ-ジプロビオネットと同程度もしくはそれ以上であり、更に抗炎症活性と副作用の分離度( $R = \frac{\text{抗炎症活性比}}{\text{胸腺萎縮活性比}}$ )は、クロベタゾールノルプロビオネットよりも高い。

このように、本発明の化合物は、局所抗炎症活性が強く、かつ、副作用との分離度が高く、皮膚炎症の治療薬として有用である。

抗炎症作用、胸腺萎縮作用とも、標準物質としてクロベタゾールノルプロビオネットを使用し、平行線検定法を用いてクロベタゾールノルプロビオネットに対する抗炎症活性比および胸腺萎縮活性比を算出した。

その結果を下記表1に示す。なお表中の化合物は、本願実施例で示してある。

表 1

化 合 物	抗 炎 痘 活 性 比	胸 腺 萎 縮 活 性 比	$R = \frac{\text{抗炎症活性比}}{\text{胸腺萎縮活性比}}$
クロベタゾール ノルプロビオネット	1	1	1
実施例 2	0.66	0.12	5.5
実施例 3	0.10	0.034	2.9
実施例 4	0.60	0.095	6.3
ペタメタゾン ノル、2ノ-ジプロビオネット	0.080	0.030	2.7

- 48 -

出願人 三菱化成工業株式会社

代理人 弁理士 長谷川 一

ほか1名

第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>

C 07 J 31/00

識別記号

府内整理番号

7057-4C

⑦発明者 上野 裕明 横浜市緑区鵠志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合  
研究所内